

1969
BONN

FREMDKÖRPERGRANULOME DER KIEFERHÖHLENSCHLEIMHAUT
NACH LOKALER TERRACORTIL-GEL-BEHANDLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
REINHARD KRÜGER
aus Schlagenthin

Bonn 1969

Fotodruck: ANDREAS FUNKE, Offsetdruck
34 Göttingen · Wendenstraße 5b

FREMDKÖRPERGRANULOME DER KIEFERHÖHLENSCHLEIMHAUT
NACH LOKALER TERRACORTIL-GEL-BEHANDLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

REINHARD KRÜGER
aus Schlagenthin

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. med. H. Lühtrath
Korreferent: Professor Dr. med. P. Gedigk

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 5. 1969

Aus dem Pathologischen Institut Koblenz
Direktor: Professor Dr. med. H. Lühtrath

Für die Übernahme des Referates danke ich Herrn Professor
Dr. med. P. Gedigk.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Lühtrath
für die Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung
bei der Abfassung der Arbeit.

Auch den Angehörigen des Instituts bin ich zu Dank verpflichtet
für die Hilfe bei der Herstellung der Schnitte.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0195

Inhaltsangabe :

A Einleitung

1. Allgemeines über Fremdkörperreaktionen
2. Spezielles Schrifttum über Terracortril-Gel
 - a) Pharmakologie und Anwendungsbereiche
 - b) Klinische und experimentelle Erfahrungen

B Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik
2. Klinische Angaben und Histologie der Fälle
3. Zusammenfassung der Befunde

C Diskussion der Ergebnisse

D Zusammenfassung

E Schrifttum

A EINLEITUNG

1. Allgemeines über Fremdkörperreaktionen

Werden schwer resorbierbare, körperfremde Substanzen in lebendes Gewebe eingebracht, so bildet sich ein Granulationsgewebe mit der Aufgabe, den Fremdkörper aufzulösen oder ihn einzukapseln. Als Ausdruck einer erhöhten Resorptionstätigkeit entstehen Riesenzellen, die ein besonderes Kennzeichen einer solchen Fremdkörperreaktion sind. Bereits 1869 beobachteten COHNHEIM und FRÄNKEL (1) die Entwicklung von Riesenzellen in unmittelbarer Nachbarschaft von Fremdkörpern, die sie in die Bauchhöhle von Versuchstieren eingebracht hatten. In jüngster Zeit unterschieden GEDIGK und BONTKE (2) drei Arten von Fremdkörpern, die im Organismus eine derartige Reaktion auslösen können:

1. Unlösliche wie Stahlnadeln, Kunststoffe usw.
2. Feindisperse, anorganische wie Siliciumdioxiderivate und Schwermetallverbindungen.
3. Organische, die wiederum in resorbierbare und nicht resorbierbare unterteilt wurden. Zur ersten Kategorie gehört z.B. die Gelatine, zur letzten der Kunststoff Polystan. Auch fetthaltige Substanzen können zu Fremdkörperreaktionen führen.

Daneben kann auch körpereigenes Material wie Cholesterinkristalle, Hornlamellen aus Dermoidcysten, Amyloid gleichartige Gewebsreaktionen zur Folge haben (3). LETTERER (4) nannte die Riesenzellen, die beim Abbau körpereigener Stoffe auftraten, Resorptionsriesenzellen. Er betrachtete sie als eine Spielart der Fremdkörperriesenzelle.

Die Entstehungsweise und die Aufgabe der Fremdkörperriesenzelle sind bis heute nicht eindeutig geklärt (2). Als Stammzellen sah man Histiocyten, Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße, Kapillarsprossen, Zellen des adventitiellen Bindegewebes und die Reticulumzellen an. GEDIGK (2) fand eine relativ große Übereinstimmung des Gehalts an Enzymen bei der einkernigen, phagocytierenden Mesenchymzelle und der

Fremdkörperriesenzelle, während sich die Fermentreaktionen der Kapillarwände und Gefäßendothelien wesentlich davon unterschieden. Wie auch WURM (5) vermutete, er reticuläre oder histiocytäre Elemente des Mesenchyms als Ursprung. Nach ERNST(6) entsteht die Fremdkörperriesenzelle auf zwei verschiedenen Wegen:

1. Durch Protoplasmaverschmelzung mehrerer Zellen (multizelluläre Genese)
2. Durch fortgesetzte Kernteilung ohne anschließende Teilung des Cytoplasmas (unizelluläre Genese)

WURM (5) entschied sich für letzteren Modus. Die Zellteilung wird nach seiner Ansicht durch Adhäsionskräfte verhindert, welche die Zellen an die Fremdkörperoberfläche binden. Daher liegen die Kerne immer an der dem Fremdmaterial abgekehrten Zellseite dicht beieinander. Früher nahm man an, daß diese Zellen bereits durch die Fremdstoffen geschädigt seien und keinerlei Funktion mehr besäßen. GEDIGK und BONTKE (2) fanden jedoch zahlreiche Enzyme und eine erhaltene Funktion in der Phagocytose mit anschließender intrazellulärer Verarbeitung der aufgenommenen Bestandteile.

Diese für das Fremdkörpergranulationsgewebe typischen Zellen sind jedoch keine dauerhaften Bestandteile. Sie gehen vielmehr nach Wochen bis Monaten zugrunde. Falls der Fremdkörper noch nicht aufgelöst ist, erfolgt seine Abkapselung durch ein Narbengewebe (7). An dieser Bindegewebsbildung ist die Fremdkörperriesenzelle nicht beteiligt (5). Am bekanntesten sind Fremdkörpergranulome der Haut nach Verletzungen mit Einschleppung von Fremdmaterial sowie im Bauchraum nach Operationen bei Verwendung talkumhaltiger Handschuhpuder (8, 9).

HASLHOFER und RICCABONA (10) beschrieben auch einige Fälle mit Fremdkörpergranulomen in der Kieferhöhle verursacht durch Talkumkristalle und Anwendung wahrscheinlich fetthaltiger Plomben. Es bildete sich ein typisches Granulationsgewebe, das teilweise von Rundzellinfiltraten durchsetzt war. In der Nähe der Talkumkristalle fanden sich mehrkernige Riesenzellen. Bei Verwendung fetthaltiger Plomben waren Riesenzellen mit bis 100 Kernen ringförmig um Fettropfen angeordnet. In der weiteren Umgebung lagen Pseudoxanthomzellen.

Im Pathologischen Institut Koblenz wurden in der letzten Zeit wiederholt Schleimhautpräparate aus den Kieferhöhlen untersucht, die eine typische Fremdkörperreaktion aufwiesen. Die Nachforschungen bei den einsendenden Ärzten erbrachten, daß die Patienten mit Terracortril-Gel-Instillationen in die Kieferhöhle behandelt worden waren. Somit ergab sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dieser Behandlung und der Fremdkörperreaktion bestehen könnte.

2. Spezielles Schrifttum über Terracortril-Gel

a) Pharmakologie und Anwendungsbereiche

1 g Terracortril-Gel enthält nach dem Prospekt der Herstellerfirma PFIZER GmbH Karlsruhe 10 mg Hydrocortison als freien Alkohol, 5 mg Kaliumdixoytetracyclin und 1 mg Polymyxin-B-Sulfat. Diese drei Pharmaka sind in ein Gel "besonderer Zubereitung" (Angabe des Herstellers) inkorporiert. Die beiden Antibiotika Terramycin und Polymyxin B wirken synergistisch und bei lokaler Anwendung in vorliegenden Konzentrationen nicht nur bakteriostatisch sondern auch baktericid auf einen breiten Fächer grampositiver und gramnegativer Keime (11). Terramycin ist lokal gut verträglich. Nebenwirkungen wie Allergien wurden nicht gesehen (12). Interessant sind Angaben von NAUMANN (13), nach denen Tetracycline lokal in starker Konzentration die Zilientätigkeit der Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen hemmen. Bei der Eintrocknung von Terracortril-Gel weist die eingetrocknete Masse gegenüber der Ausgangssubstanz in der gleichen Mengeneinheit einen erhöhten Terramycingehalt auf (14). Dieses Antibiotikum hat in vielen Zubereitungen eine stark saure Reaktion, wodurch das physiologische Milieu verändert wird. Eine höher konzentrierte Tetracyclinlösung sollte deshalb nach Meinung NAUMANNs (13) nur notfalls lokal verwendet werden.

Polymyxin B ergänzt das Terramycin und weist außerdem eine gute Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf, der relativ häufig in der Kieferhöhle zu finden ist (15).

Hydrocortison hemmt die Entzündungs- und Sekretionsvorgänge, während die Wundheilung nicht negativ beeinflusst wird (16, 17). Mikroskopisch waren keine Veränderungen der normalen Schleimhaut sowie der Ziliartätigkeit unter lokaler Steroidbehandlung zu beobachten (18).

Das Besondere an Terracortril-Gel ist, wie bereits der Name aussagt, die Einführung eines Gels, mit dessen Hilfe man eine Depotwirkung erreichen wollte. In die Kieferhöhle gelöst eingebrachte Medikamente werden normalerweise nach ca. 30 Minuten durch die Ziliertätigkeit wieder eliminiert (19). Die Forderung nach einer geeigneten Trägersubstanz bestand schon lange, da ölige und fetthaltige Substanzen sich wegen der Entwicklung von Fremdkörpergranulomen nicht empfohlen (20). Nach HERING (21) erschienen Gele als organische, resorbierbare Substanzen mit einer Konsistenz an der Grenze fest-flüssig und chemischer Neutralität am geeignetsten. SCHÜLE (22) verwendete 10%ige Gelatine, jedoch stimmte der Erstarrungspunkt der jeweilig benutzten selten mit der Körpertemperatur überein. Optimal wäre eine Substanz, die möglichst lange am Ort verweilt, sich dann aber vollständig auflöst und abfließt oder resorbiert wird. Häufige Spülungen wären somit überflüssig.

Neuartig an der Trägersubstanz des Terracortril-Gels ist die Eigenschaft, bei Zimmertemperatur zähflüssig zu sein, während sie bei Körpertemperatur eine "puddingartige" Konsistenz annimmt (14). In Vitro-Versuche zeigten, daß Terracortril-Gel nach 4 Wochen an der Luft vollständig ausgetrocknet und fest war. Nach Zugabe von Wasser war die geschrumpfte Masse innerhalb von 6 Stunden wieder aufgelöst. Die Herstellerfirma beschreibt die Trägersubstanz als ein Hydro-Gel, das mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar ist. Angaben über die nähere Zusammensetzung konnten wir nicht erhalten. GOYERT (23) gibt an, daß Agar-Agar und Methylzellulose die Grundlage des Gels bilden.

Terracortril-Gel, ursprünglich zur Behandlung akuter Sinusitiden gedacht, wird inzwischen recht vielseitig angewendet: In der Chirurgie bei Behandlung von Abscessen, Karbunkeln und Phlegmonen post incisionem sowie chronischer Osteomyelitiden (24), in der Dermatologie (23) sowie in der Gynäkologie zur Behandlung von Episiotomie-Wunden (25).

b) Klinische und experimentelle Erfahrungen

Die Kieferhöhlenschleimhaut besitzt nur eine geringe Resorptionsfähigkeit (26). MUTSCHELKNAUSS (14) fand aber bei zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführten Operationen nach zwei Tagen noch ein Drittel und nach vier Tagen nur noch ein Viertel der eingefüllten Terracortril-Gel-Menge. Nach einer Woche ließ sich kein Material mehr nachweisen. Andererseits wurden aber bei Operationen noch nach Wochen Medikamentenreste gefunden. Er nahm daher an, daß die geringere Sekretion einer geschädigten Schleimhaut zur Eintrocknung des Materials geführt habe. Akute odontogene Sinusitiden heilen unter Terracortril-Behandlung meist innerhalb von 8 Tagen ab. In Fällen mit chronischer Sinusitis, wo die Schleimhaut bereits verdickt oder polypös gewuchert war, fand sich das eingefüllte Medikament noch in unveränderter Form bei der nach mehreren Wochen stattfindenden Operation. Auch WEISS (27) beobachtete 4 Fälle mit polypöser Kieferhöhlenschleimhaut, bei denen Terracortril-Gel-Behandlung nicht zur Heilung führte. Aufgrund dieser Erkenntnisse gab MUTSCHELKNAUSS (28) folgende Indikationen an:

1. Bei frisch eröffneten Kieferhöhlen sowie als prophylaktische Maßnahme bei Fistelplastiken.
2. Bei akuten und chronischen Kieferhöhlenentzündungen.
3. Bei Kieferhöhlenoperationen zur Vorbeugung von Wundheilungsstörungen bzw. postoperativ bei Fällen mit Komplikationen.

Er wies darauf hin, daß bei einer verdickten oder polypös umgewandelten Kieferhöhlenschleimhaut kein Behandlungserfolg zu erwarten ist.

Der Firmenprospekt enthält darüber hinaus noch folgende Kontraindikationen: Verabfolgung von Terracortril-Gel in geschlossene Körperhöhlen wie Bauchhöhle, Pleurahöhle oder Gelenke. Diese Empfehlung wird nicht begründet.

B Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

Die vorliegende Arbeit berichtet über die klinischen⁺ und histologischen Befunde von 11 Fällen chronischer Sinusitiden, die außer einem, von dem klinischen Angaben nicht mehr erhalten werden konnten, ausschließlich mit Terracortril-Gel-Instillationen in die Kieferhöhlen behandelt wurden. In einem anderen Fall war der genannten Therapie eine Behandlung mit Gantrisin-Bepanthen-Füllungen vorausgegangen. Die Fälle wurden im Pathologischen Institut Koblenz untersucht, 10 allein innerhalb von 9 Monaten. Das eingesandte Gewebe wurde jeweils bei der Radikaloperation einer oder beider Kieferhöhlen gewonnen, in Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet.

Folgende Färbemethoden wurden verwendet: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Trichrom nach Masson, die PAS-Reaktion und die Silberimprägnierung nach Gomori.

Die Fälle wurden in solche mit nachweisbaren Granulomen und in solche ohne dieselben unterteilt.

Daneben wurden Terracortril-Gel-Ausstriche angefärbt, um die Identität der die Fremdkörpergranulome verursachenden Substanz zu klären, die in allen Fällen gefunden wurde. Färbungen von Agar-Agar-Gefrierschnitten sollten diesen als Gel-Bestandteil nachweisen.

2. Klinische Angaben und Histologie der Fälle

Die Befund-Berichte wurden nach der Behandlungsdauer und der Anzahl der Terracortril-Gel-Instillationen geordnet.

⁺ Für die Überlassung der klinischen Angaben und die Beratung sind wir Frau Dr. Gebhardt, Bendorf, Herrn Dr. Holterhoff, Bad Neuenahr und Herrn Dr. Pfeiffer-Bothner, Mayen, zu besonderem Dank verpflichtet.

Fall 1:

Friedhelm D. (A 5386/68), 26 Jahre. Vor 8 Jahren erstmals wegen Beschwerden seitens der Kieferhöhle in Behandlung. Danach beschwerdefrei. Anfang Februar 1968 klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris chronica beiderseits. Einmalige Terracortril-Gel-Behandlung beider Kieferhöhlen. Radikaloperation beider Kieferhöhlen am 11.3.1968, da fort-dauernde röntgenologisch nachgewiesene Verschattung.

Das eingesandte Material der rechten Kieferhöhle bestand aus einem kirschgroßen, das der linken aus mehreren zusammen walnußgroßen Gewebstücken.

Rechts: Das Schleimhautstroma war histologisch durch neugebildetes Bindegewebe verdickt und mit einem mehrreihigen Flimmerepithel bedeckt. Zahlreiche Drüsen waren teils atrophisch, teils cystisch erweitert, einige zeigten eine stärkere Verschleimung, andere waren entzündlich zerstört. In der Tiefe des Stromas fanden sich entzündliche Rundzellinfiltrate. Zwischen einzelnen Gewebsabschnitten lagen homogene, eosinophile Massen. Fremdkörpergranulome waren nicht nachweisbar.

Links: Hier war das Schleimhautstroma vermehrt rundzellig infiltriert und durch ein neugebildetes Bindegewebe verdickt. An einer Stelle traten verschieden große Granulome aus histiocytären Zellen, mehrkernigen Riesenzellen und einigen eosinophilen Leukocyten auf. Innerhalb eines Granuloms lagen eosinophile, körnige Massen mit teilweiser Auflockerung in den Randabschnitten. Die dem Fremdkörpertyp entsprechenden Riesenzellen wiesen ein rötliches, wabiges z.T. auch schaumiges Cytoplasma auf. Eine bindegewebige Abkapselung der Herde war auch in der van-Gieson-Färbung nicht zu erkennen. In der Trichrom-Färbung zeigten die beschriebenen Massen im Zentrum des einen Granuloms eine blau-rote Farbe. Dazwischen waren blaß-blaue Tropfen erkennbar. Die PAS-Reaktion blieb negativ.

Fall 2:

Gisela H. (A 21075/68), 37 Jahre. August 1968 klinische Diagnose: Kieferhöhlenempyem rechts. Am 30.8. nach Spülung einmalige Terracortril-Instillation. Spülung am 3.9. ergab kaum noch Eiter. Am 14.10.1968 Radikaloperation wegen eines in die Kieferhöhle eingedrückten Zahnrestes nach Zahnextraktion.

Makroskopisch bestand das Material aus mehreren zusammen kirschgroßen, weichen Gewebsanteilen und einem kalkharten Splitter, offenbar der Zahnrest.

Das histologische Bild bot eine durch ein neugebildetes Granulationsgewebe stark verdickte Kieferhöhlenschleimhaut mit einem mehrreihigen, in einzelnen Abschnitten stärker verschleimenden Flimmerepithel. Teilweise war das Stroma vernarbt, in anderen Partien dagegen ödematös. Überall waren große, follikelartig angeordnete Rundzellinfiltrate erkennbar. Daneben fanden sich zahlreiche teilweise dichter beieinanderliegende Fremdkörpergranulome mit mehrkernigen Riesenzellen. Im Zentrum der Granulome sowie im Cytoplasma der Riesenzellen waren eosinophile, amorphe, körnige Massen vorhanden. Diese erschienen an den Rändern in unmittelbarer Nachbarschaft der Fremdkörperriesenzellen wie ausgestanzt. Um die Herde bestand eine deutlich vermehrte Faserbildung, eine Art Kapsel. Die Massen waren PAS-negativ. In der Trichrom-Färbung zeigten sie sich blau, teilweise violett. Auch im Cytoplasma der Riesenzellen ließen sich blaue Einschlüsse nachweisen.

Fall 3:

Ruth G. (A 2408/68), 35 Jahre. Seit Jahren therapieresistente Kopfschmerzen. Im Oktober 1967 klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris sinistra bei Septumdeviation. Am 13.11. 1967 nach erfolgreicher Septumresektion im Anschluß an eine Spülung erste Terracortril-Gel-Instillation in die linke Kieferhöhle. Wiederholung der Instillationen am 21.11., 21.12.1967 sowie am 12.1.1968. Da röntgenologisch erneute Verschattung, erfolgte am 30.1.1968 die Radikaloperation der linken Kieferhöhle.

Das zur mikroskopischen Untersuchung eingesandte Material bestand makroskopisch aus einem etwa haselnußgroßen Gewebsstück.

Histologisch handelte es sich um Kieferhöhlenschleimhaut mit einem an zahlreichen Stellen verschleimenden, mehrreihigen Flimmerepithel. Die Basalmembran war teilweise verdickt und hyalinisiert. Das Schleimhautstroma war bindegewebig vermehrt, zum Teil hyalinisiert und diffus von entzündlichen, oft herdförmig angeordneten Infiltraten durchsetzt. Diese bestanden aus Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten sowie nur wenigen allerdings vorwiegend eosinophilen Leukocyten. Der Befund entsprach somit dem einer chronischen Sinusitis.

Weiterhin fielen zahlreiche Herde auf von unterschiedlicher Größe, die im Zentrum leicht eosinophile, wolkige, körnige Massen enthielten. Diese wurden von palisadenähnlich angeordneten, epitheloiden Zellen sowie von mehrkernigen Riesenzellen begrenzt, die ein wabiges, von blaß-rosa Tröpfchen durchsetztes Cytoplasma besaßen. Die Massen waren in den Randabschnitten aufgelockert, im Zentrum zum Teil dichter und von Kernresten durchsetzt. Andere zentrale Abschnitte waren dagegen stark aufgelockert und ähnelten alten Blutmassen. Um die Granulome bestand eine vermehrte Faserbildung. Zwischen den Bindegewebsfasern lagen oft eosinophile Leukocyten. Die so abgekapselten Herde erinnerten manchmal an Tuberkel. Zwischen den Granulomen war das Gewebe stark aufgelockert. Die Substanz blieb PAS-negativ. In der van Gieson-Färbung wurde die Bindegewebsneubildung deutlicher. Die Fasern waren meist in der Längsrichtung angeordnet und drangen bis in die äußerste Schicht der Fremdschubstanz vor. Die Trichrom-Färbung ließ die Massen polychrom in Farbtönen von blau bis rot erscheinen. Daneben gab es kleinere, homogene, blaue Abschnitte innerhalb schmutzig-blau-rötlicher bis violetter Partien. Diese homogenen blauen Tropfen waren auch im Cytoplasma der Riesenzellen zu erkennen.

Fall 4:

Karl-Heinz D. (A 3643/67) 31 Jahre. Anfang Oktober 1966 nach recidivierender Epistaxis klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris et ethmoidales sinistra mit Empyem der linken Kieferhöhle. Nach Spülung Terracortril-Gel-Instillation. Wiederholung derselben am 11.10.1966 sowie am 7.2.1967. Da fortdauernde röntgenologische Verschattung der linken Kieferhöhle, Radikaloperation derselben am 22.2.1967 zusammen mit Siebbeineröffnung links und submucöser Septumresektion. Operationsbefund: In der linken Kieferhöhle eingedicktes, zähes Sekret, vermutlich mit Terracortril-Gel-Resten vermischt. Die Schleimhaut war diffus bis auf 1 cm Stärke verdickt, weich, zerreißlich und dunkelrot verfärbt. Die Siebbeinschleimhaut zeigte lediglich leichte, entzündliche Veränderungen.

Es wurde ein etwa walnußgroßes Gewebsstück zur histologischen Untersuchung eingeschickt.

Histologisch fand sich übereinem ödematös aufgelockerten und sehr faseramen Schleimhautstroma ein mehrreihiges Flimmerepithel. Im Stroma lagen neben zahlreichen neugebildeten Kapillaren aufgelockerte Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und Histocyten. In anderen Abschnitten waren zahlreiche Granulome erkennbar, die aus gewucherten Reticulumzellen bestanden. Letztere zeigten eine Faserbildung. Weiterhin lagen große, mehrkernige Makrophagen vor mit einem schwach eosinophilen, teils homogenen, teils schaumigen Cytoplasma. Die Riesenzellen waren in dichten Herden zum Teil in unmittelbarer Nachbarschaft der gewucherten Reticulumzellen zusammengelagert. Diese Herde waren durch Bindegewebszüge voneinander getrennt. Hier lagen auch alte Blutmassen. Daneben waren homogene, leicht eosinophile Züge erkennbar ohne Zell- oder Faserstrukturen. Zwischen den Riesenzellen waren diese eher körnig. In der PAS-Reaktion waren einige rot-violette Schleimstraßen sowie ebenfalls PAS-positive Flimmer-epithelabschnitte zu erkennen, während sich in einzelnen Riesenzellen wenige Granula im Cytoplasma PAS-positiv verhielten. Die Trichrom-Färbung zeigte ein purpurfarbenes, gekörntes Cytoplasma der Riesenzellen mit hellblauen Einschlüssen. Teilweise lagen auch hellblaue Massen zwischen den Riesenzellen, in welche sich letztere förmlich einfraßen. An einer Stelle waren die Makrophagen wie ein Saum um eine homogene, blaß-blaue Substanz angeordnet. Die Gomori-Färbung verdeutlichte eine Reticulin-faser-Bildung zwischen den Reticulumzell-Wucherungen.

Fall 5:

Heinrich Sch. (A 2728/68) 38 Jahre. Seit Jahren Beschwerden seitens der Kieferhöhle. Klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris hyperplastica beiderseits. 7.11.1967 nach Spülung Terracortril-Gel-Instillation in beide Kieferhöhlen. Wiederholung der Behandlung am 16. und 21.11.1967 sowie am 1., 12. und 21.12.1967. Radikaloperation der Kieferhöhlen am 5.2.1968. Der Operationsbefund ergab beiderseits stark verdickte Schleimhaut mit mehreren Cysten und mittelgroßen Polypen sowie fötiden Eiter.

Das Untersuchungsmaterial der rechten Kieferhöhle bestand aus grob- und feinbröckligem Gewebe. Aus der linken Kieferhöhle wurde ein walnußgroßes Gewebstück eingesandt.

Rechts: Durch ein entzündlich neugebildetes Bindegewebe war die Schleimhaut verdickt und von zahlreichen Rundzellherden durchsetzt, in welchen auch eosinophile Leukocyten zu erkennen waren. Daneben fand sich ein Herd aus epitheloiden Zellen mit hellem, feinkörnigem, teilweise auch schaumigem Plasma sowie Fremdkörperriesenzellen mit gleichfalls aufgelockertem, von kleinsten Vakuolen durchsetzten Cytoplasma. Um den Herd ließ sich eine deutliche Faserbildung nachweisen. Im Zentrum waren strukturlöse, eosinophile Massen erkennbar. Teilweise lagen diese auch außerhalb des Gewebes. Innerhalb derselben fanden sich Reste zerfallener Zellkerne.

Links: Hier ließen sich zahlreiche der beschriebenen Granulome in unterschiedlicher Größe nachweisen. Diese waren gegen das übrige Gewebe durch neugebildete Bindegewebsfasern deutlich abgegrenzt. Das Flimmerepithel verschleimte in einzelnen Abschnitten stärker.

Fall 6:

Clara K. (A 3509/68) 55 Jahre. Klinische Diagnose: Chronische Sinusitis mit Polypen beider Kieferhöhlen. Radikaloperation im Frühjahr 1968. Genaue Angaben über die vorausgegangene Behandlung konnten wir nicht erhalten, da die Patientin im Verlauf der Jahre bei verschiedenen HNO-Ärzten in Behandlung gewesen ist.

Das zur Untersuchung eingeschickte Gewebe der rechten Kieferhöhle bestand aus zahlreichen feineren und gröberen Gewebsstücken, das der linken aus mehreren zusammen walnußgroßen Partikeln.

Rechts: Feingeweblich sah man unter einem mehrreihigen Flimmerepithel mit stark verdickter Basalmembran ein zum Teil hyalinisiertes Stroma, das von zahlreichen Rundzellinfiltraten durchsetzt wurde. Andere Abschnitte erschienen nekrotisch und waren von zerfallenden Leukocyten durchsetzt. Hier liegende Drüsen waren zerstört. Auffallend war eine schwach eosinophile, fädige, teils auch netzartige Masse, durchsetzt mit eosinophilen Leukocyten und Makrophagen sowie Resten zerfallender Zellkerne. Das anliegende Gewebe zeigte Riesenzellen, teilweise nur schattenhaft erkennbar sowie eine Wucherung von Histiocyten und Reticulumzellen.

Links: Unter einem intakten Flimmerepithel lag ein sehr locker strukturiertes, fast ödematöses Stroma ohne Granulome oder Zeichen eines entzündlichen Prozesses, jedoch mit eosinophilen, homogenen Massen. In der Umgebung derselben waren gehäuft Eosinophile und einzelne Makrophagen nachweisbar. Letztere fanden sich auch innerhalb der Substanz als Zellschatten.

Fall 7:

Franz A. (A 21060/68) 57 Jahre. Klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris hyperplastica beiderseits bei Rhinitis allergica (Differential-Blutbild 5% Eosinophile). Am 7.6.1968 nach Spülung erste Terracortril-Gel-Instillation. Wiederholung derselben jeweils im Anschluß an Spülungen am 11., 14., 20. und 27.6. sowie am 5. und 11.7.1968. Nach einer Pause von fast zwei Monaten erneute Terracortril-Gel-Behandlung am 9. und 27.9.1968. Die Radikaloperation beider Kieferhöhlen erfolgte am 14.10.1968. Operationsbefund: Links cystenartiges Gebilde in der Fossa canina. Hyperplastische, trotzdem gut ablösbare Schleimhaut. Die Kieferhöhlenlichtung stark eingeengt. Rechts wesentlich dünnere, gut ablösbare Schleimhaut mit kleinen Cysten.

Der makroskopische Befund zeigte rechts zwei zusammen walnußgroße Gewebsstücke, links mehrere zusammen kirschgroße Gewebsabschnitte.

Histologisch war die Schleimhaut links teilweise stark ödematös, in anderen Partien dagegen durch ein zellreiches, junges Bindegewebe verdickt. Einige Abschnitte erschienen vernarbt. Fast überall lagen Rundzell-Infiltrate vor mit auffallend vielen eosinophilen Leukocyten. Weiter fielen umfangreiche Fremdkörperreaktionen auf mit Ausbildung biszarrer Riesenzellen, die um die schon oben beschriebenen Massen gelagert waren. Die äußere Schicht der Ablagerungen war durch Makrophagen aufgelockert. Zum Teil waren einziehende Bindegewebsfasern in der van Gieson-Färbung deutlich erkennbar. Im Zentrum der Massen lagen Kernreste. Alle Herde wurden durch ein sehr zellreiches, teilweise vernarbendes Bindegewebe eingeschlossen. Weiterhin lag ein alter Blutungsherd mit Cholesterinkristallen vor mit bereits fortgeschrittener Organisation. Hier traten gehäuft Siderophagen auf.

Die abgelagerte Substanz, die in der Trichrom-Färbung blau-rötlich, teilweise auch

homogen blau war, blieb PAS-negativ. Auch die Riesenzellen enthielten mit Trichrom blau gefärbte, PAS-negative Einschlüsse. Zwischen den alten Blutmassen waren ebenfalls blaue Tropfen zu sehen. Hier vereinzelt vorkommende Riesenzellen enthielten im Cytoplasma blaue Vakuolen. An einer Stelle war ein länglicher, einem Stichkanal ähnlicher Defekt sichtbar, der bereits teilweise vernarbt war und vom eingestülpten Epithel ins Stroma führte. An dessen Ende lagen die oben beschriebenen Substanzen innerhalb von Fremdkörpergranulomen.

Die Schleimhaut der rechten Kieferhöhle zeigte ein stärker verschleimendes Epithel. Das Stroma war weitaus geringer bindegewebig verdickt und enthielt reichlich Rundzellerherde mit eosinophilen Leukocyten. Einige Drüsen waren cystisch erweitert, andere atrophisch. Fremdkörpergranulome waren hier nicht zu erkennen. Außerhalb des Gewebes lag reichlich Schleim.

Fall 8:

Erwin Sch. (A 15850/68) 32 Jahre. Klinische Diagnose: Beiderseits chronische, hyperplastische Sinusitis. Am 12.7.1968 nach Spülung beider Kieferhöhlen einmalige Terracortril-Gel-Instillation. Radikaloperation am 1.8.1968. Operationsbefund: In der rechten Kieferhöhle "matschig-weiche" Schleimhaut, nur in Teiler, nicht in toto zu entfernen. Wenig Eiter. Schleimhaut der linken Kieferhöhle derb, gut ablösbar und reißfest. Reichlich Eiter. Außerdem eine Schleimcyste.

Makroskopisch bestand das eingesandte Material der rechten Kieferhöhle aus zwei zusammen gut bohnen großen Gewebstücken, das der linken aus zahlreichen mandelgroßen, weichen Schleimhautpartikeln.

Rechts: Histologisch war die Kieferhöhlenschleimhaut durch ein entzündlich neugebildetes Bindegewebe aufgetrieben. Teilweise bestand eine polypöse Wucherung. Weiterhin fanden sich zum Teil cystisch erweiterte Drüsen mit einem flachen, kubischen Epithel. Das gesamte Schleimhautstroma war rundzellig infiltriert. Zahlreiche Gefäße besaßen eine stark verdickte, teilweise hyalinisierte Wand. Fremdkörpergranulome konnten nicht nachgewiesen werden.

Links: Der histologische Befund entsprach bis auf eine stärker ausgebildete polypöse Schleimhaut-Umwandlung weitgehend dem der rechten Kieferhöhle. Auch hier lagen keine Granulome vor. Im Stroma waren lediglich vereinzelt eosinophile Leukocyten erkennbar.

Fall 9:

Rudolf G. (A 13800/68) 37 Jahre. Im Juli 1966 Empyem der rechten Kieferhöhle, das mit Gantrisin-Bepanthen-Füllungen behandelt wurde. Anfang Juni 1968 klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris hyperplastica rechts. Am 7.6.1968 Terracortril-Gel-Instillation. Am 3.7.1968 Radikaloperation der rechten Kieferhöhle.

Makroskopischer Befund: Zahlreiche grob- bis feinbröckelige Gewebsanteile.

Histologisch fand sich ein verschleimendes Flimmerepithel mit einer zum Teil hyalinisierten Basalmembran. Das Stroma wurde von einem neugebildeten Bindegewebe durchsetzt und enthielt neben reichlich eosinophilen Leukocyten zahlreiche, follikelartig angeordnete Herde aus Lymphocyten, Plasmazellen und einigen Histiocyten. Die Drüsen, die von einem flachen Epithel ausgekleidet wurden, zeigten entweder eine Atrophie oder eine cystische Erweiterung. Weiterhin lagen eosinophile, glasige, teils fädige, teils wolkige Massen außerhalb des Gewebes vor, die vereinzelt von eosinophilen Leukocyten durchsetzt waren. Fremdkörpergranulome wurden nicht gesehen.

Fall 10:

Anton B. (A 12553/68) 28 Jahre. Klinische Diagnose Anfang Mai 1968: Sinusitis maxillaris hyperplastica beiderseits. Nach Spülung Terracortril-Gel-Behandlung beider Kieferhöhlen. 15.6. Radikaloperation. Operationsbefund: Rechts etwa bohnen große Cysten in der Schleimhaut der Hinterwand, des Bodens und der medialen Wand. Übrige Schleimhaut stark verdickt. Links eine etwa walnuß große Schleimhautcyste mit klarem Inhalt. Der Rest der Schleimhaut mäßig verdickt.

Makroskopisch bestand das zu untersuchende Material der rechten Kieferhöhle aus mehreren, zusammen kirschgroßen, das der linken aus zahlreichen kleineren, zusammen mirabellengroßen Gewebsetzen.

Der histologische Befund zeigte rechts innerhalb des Schleimhautstromas eine entzündlich neugebildetes Bindegewebe. Das darüber liegende Epithel war zum Teil zerstört. Als Zeichen einer chronischen Entzündung lagen in der Schleimhaut zahlreiche Rundzell-Infiltrate. Häufig zu findende gemischte Drüsen waren cystisch erweitert und zeigten eine Verschleimung. Auch das Flimmerepithel war teilweise von einer deutlichen Schleimschicht bedeckt. Daneben waren wabige, zum Teil feinkörnige, eosinophile Massen zu erkennen, die außerhalb der Schleimhaut lagen. Diese Substanz hob sich deutlich von benachbarten basophilen, PAS-positiven Schleimfetzen ab. Erstere waren dagegen PAS-negativ und in der Trichrom-Färbung blass-blau getönt.

Die linke Kieferhöhle bot den gleichen Befund. Fremdkörpergranulome fehlten in beiden Präparaten.

Fall 11:

Nobert F. (A 12055/68) 36 Jahre. Seit mehreren Jahren eitriger Schnupfen. Oktober 1965 klinische Diagnose: Sinusitis maxillaris chronica sinistra. Ende Oktober 1965 einmalige Terracortril-Gel-Instillation. Danach offensichtlich beschwerdefrei, da F. zu einer Weiterbehandlung nicht mehr erschien. Am 7.6.1968 Radikaloperation der linken Kieferhöhle nach akut auftretenden Beschwerden.

Zur histologischen Untersuchung wurden mehrere zusammen haselnußgroße Gewebestücke eingesandt sowie ein Röhrchen mit einigen rötlichen, etwa stecknadelgroßen Flocken und mehreren zusammen haselnußgroßen, braunrötlichen Bröckeln. Diese hatten frei in der Kieferhöhle gelegen. Es wurde die Frage gestellt, ob es sich um alte Eiter- oder um eingetrocknete Terracortril-Gel-Bestandteile handelte.

Der histologische Befund ergab eine zum größten Teil bindegewebig durchsetzte und rundzellig infiltrierte Schleimhaut, in welcher auch zahlreiche vorwiegend eosinophile Leukocyten zu finden waren. Das sonst dichte, narbige Bindegewebe war in einigen Abschnitten ödematös aufgelockert, zum Teil auch hyalinisiert. Die Drüsen zeigten eine Atrophie. Die Basalmembran war verdickt und teilweise ebenfalls hyalinisiert. Fremdkörpergranulome wurden nicht gesehen.

Der Röhrchen-Inhalt bestand histologisch aus einem rötlichen Netzwerk ohne Zellstrukturen. Die einzelnen Fäden des Netzes zeigten eine gewisse Doppelkonturierung. Die PAS-Reaktion blieb bis auf die Randabschnitte negativ. Mit Trichrom färbte sich die Substanz blaß-blau.

Nachdem in allen Fällen die gleichen eosinophilen, körnigen, teils auch homogen oder netzartig strukturierten Massen gefunden wurden, sollten Vergleichsfärbungen von Terracortril-Gel-Ausstrichen eine Identität letzterer zu den abgelagerten Substanzen beweisen.

Es stellte sich heraus, daß sich luftgetrocknete Medikamentenausstriche mit Eosin-Hämatoxylin schwach basophil färbten. Die Struktur war nicht einheitlich. Meist lagen fetzige, mit strahlenartigen Fortsätzen versehene Gebilde vor. Diese waren in sich homogen, lagen aber häufig getrennt voneinander. Nur in stärkeren Ausstrichen ergab sich ein zusammenhängendes Netzwerk.

Die Medikamentenausstriche blieben wie die beschriebenen Massen PAS-negativ. Während sich in der Trichrom-Färbung nach Masson die Terracortril-Gel-Ausstriche einheitlich blaß-blau anfärbten, taten dies die Ablagerungen nur dort, wo sie außerhalb des Gewebes vorlagen. Innerhalb der Granulome fanden sich nur einzelne kräftiger blau gefärbte Tropfen zwischen sonst körnigen, vorwiegend violetten Abschnitten. Färberversuche mit Agar-Agar, der nach GOYERT (23) ein Gel-Bestandteil ist, zeigten in allen drei beschriebenen Färbungen Übereinstimmungen zwischen demselben und Terracortril-Gel.

3. Zusammenfassung der Befunde

Es handelte sich um 11 Fälle mit chronischer Sinusitis, die mit Terracortril-Gel-Instillationen behandelt wurden. Bei 7 Fällen konnten in der Schleimhaut, die nach Radikaloperation einer oder beider Kieferhöhlen gewonnen wurde, Fremdkörpergranulome mit mehrkernigen Riesenzellen nachgewiesen werden. Im Zentrum dieser Granulome fanden sich eosinophile, körnige, zum Teil auch homogene Massen, die von Riesenzellen umschlossen und aufgenommen wurden. Sie lagen hier im Cytoplasma als körnige eosinophile Einschlüsse vor.

In der Trichrom-Färbung zeigte sich die Substanz polychrom, meist in blau-roten bis violetten Farbtönen. Bei gleicher Färbung konnten homogene, blaue Tropfen erkannt werden, die auch im Cytoplasma der Riesenzellen lagen. Im Unterschied zu Schleimmassen, die mit Trichrom ebenfalls eine blaue Farbe ergaben, war die beschriebene Substanz PAS-negativ.

Abweichungen zwischen Terracortril-Gel-Ausstrichen und den beschriebenen Massen, die als Medikamentenreste angesehen wurden, traten in der H.E.-Färbung auf. Terracortril-Gel färbte sich im Ausstrich leicht basophil und ließ auch die körnige Struktur vermissen, die die abgelagerten Substanzen innerhalb der Granulome besaßen. Auch die Trichrom-Färbungen waren nicht völlig identisch. Die Massen innerhalb der Fremdkörpergranulome zeigte homogen blaue Bezirke neben meist violetten Abschnitten. Die Terracortril-Gel-Ausstriche dagegen färbten sich einheitlich blaß-blau an. Vergleichsfärbungen von Medikamenten-Ausstrichen und Agar-Agar-Gefrierschnitten erbrachten ein identisches, färberisches Verhalten in der H.E.- und Trichrom-Färbung sowie in der PAS-Reaktion.

Tabelle 1 zeigt die Fälle geordnet nach Häufigkeit der Terracortril-Gel-Instillationen und dem Behandlungszeitraum.

Fälle mit Fremd- körpergranulomen	Anzahl der Terracortril- Gel-Instillationen	Zeitraum erste Instillation- Operationstermin
1 5386/68	1	5 Wochen
2 21075/68	1	6 Wochen
3 2408/68	4	2 1/2 Monate
4 3643/67	3	4 Monate
5 2728/68	6	4 Monate
6 3509/68	?	?
7 21060/68	9	4 Monate

Fälle ohne Fremd-
körpergranulome

8 15850/68	1	14 Tage
9 13800/68	1	4 Wochen
10 12553/68	1	6 Wochen
11 12055/68	1	32 Monate

C Diskussion der Ergebnisse

Trotz der Unterschiede in der H.E.- und der Trichrom-Färbung zwischen den in allen Fällen beschriebenen Massen und Terracortril-Gel-Ausstrichen, sehen wir erstere als Medikamentenreste an, denn sie wurden nur bei entsprechend behandelten Sinusitiden festgestellt. Die Farbabweichung sowie die leicht körnige Struktur innerhalb der Granulome lassen sich als Folgen enzymatischer Einwirkungen erklären. Eintrocknete Plombenreste, die bei der Operation frei in der Kiefernhöhle gefunden wurden (Fall 11), und luftgetrocknete Terracortril-Gel-Ausstriche zeigten noch eine ziemliche Übereinstimmung sowohl in der Strukturierung als auch in der Trichrom-Färbung.

Die Medikamentenreste sind also als Ursache der Fremdkörperreaktion anzusehen. Obwohl die Herde manchmal an Tuberkel erinnern, lassen sie jedoch käsige Nekrosen sowie Epitheloidzellen vermissen. Die Riesenzellen entsprechen aufgrund der Kernanordnung und der Resorptionstätigkeit Fremdkörperriesenzellen, so daß eine Tuberkulose, die in den Kieferhöhlen ohnehin selten vorkommt (29), ausgeschlossen werden kann. Auch Mucogranulome sind wegen der negativen PAS-Reaktion zu verneinen. Im Fall 7 bestand zunächst der Verdacht einer durch Cholesterinkristalle verursachten Fremdkörperreaktion. Die Riesenzellen enthielten jedoch im Cytoplasma bei Trichchrom-Färbung blaue Einschlüsse. Diese waren farblich mit den in der Nachbarschaft gelegenen Medikamentenresten identisch. Die Entstehung der Fremdkörpergranulome setzt einen innigen Kontakt mit dem Gewebe voraus. Es genügt offensichtlich nicht, daß die Plombe nur mit der Schleimhautoberfläche in Berührung kommt. In diesen Fällen fehlen entsprechende Reaktionen (Fälle 9, 10, 11). Dagegen konnte man in allen Fällen mit Fremdkörpergranulomen eine Einlagerung der Plombenreste im Schleimhautstroma feststellen. Das Medikament muß also in die Schleimhaut gelangt sein. Ein sekundäres Eindringen des Gels etwa auf dem Wege einer Drucknekrose mit Schleimhautgeschwüren ist unwahrscheinlich. Selbst 32 Monate nach der Instillation ließen sich noch die eingetrockneten Reste des Medikaments ohne Zerstörungen der Schleimhaut nachweisen (Fall 11). In vielen anderen Fällen war die intakte Schleimhaut über den Einlagerungen auch histologisch zu erkennen. Man muß daher annehmen, daß das Medikament bei der Instillation unmittelbar in die Schleimhaut eingespritzt wird. Diese Annahme wird durch den Umstand bestärkt, daß es sich bei

diesen Fällen um chronische Sinustiden handelt. Bei diesem Leiden sind die Schleimhäute in den Nebenhöhlen in der Regel verdickt und angeschwollen, so daß die Lichtungen der Kieferhöhlen eingeengt oder verlegt sind. Da die Punktion ohne Sicht durchgeführt wird, kann es nicht verwundern, daß die Spitze der Kanüle in das verdickte Schleimhautbett eindringt und das Medikament dann in das Stroma appliziert wird. So ließ sich z.B. im Fall 7 ein Blutungsherd und ein bereits teilweise vernarbter Stichkanal nachweisen, an dessen Ende Medikamentenreste und Granulome zu finden waren. Auch die unterschiedlichen Befunde zwischen der rechten und linken Kieferhöhle (Fälle 1,7) bei gleicher Behandlung beider Seiten ließen sich somit erklären. Im Fall 7 war nach den klinischen Angaben die linke Kieferhöhle besonders eng, so daß das instillierte Terracortril-Gel zum Teil bald wieder abfloß. Trotzdem wurden Fremdkörpergranulome gesehen. Rechts erwies sich die Schleimhaut wesentlich dünner. Hier fehlten die Granulome sowie abgelagerte Medikamentenreste. Die Häufigkeit der Applikation spielt in soweit eine Rolle, als dadurch die Gefahr einer Injektion in die Schleimhaut zunimmt.

In der Schleimhaut wirkt das Terracortril-Gel als Fremdkörper und bewirkt eine entsprechende Abwehrreaktion, wie sie histologisch beschrieben wurde. Dabei werden die Plombenreste nicht nur abgekapselt sondern auch teilweise resorbiert, wie zerfallene Kernreste, schattenhaft erkennbare Makrophagen innerhalb derselben und von Riesenzellen buchtenartig ausgefressene Plombenränder verdeutlichen (Fälle 1, 3, 5). Es ist bemerkenswert, daß die Reaktion nicht in allen Fällen gleich und gleichschnell abläuft. Da bei Tierversuchen mit anderen Substanzen schon nach 8-14 Tagen eine Fremdkörperreaktion auftritt (2,9), in unseren Fällen aber eine Latenz von 5-6 Wochen beobachtet wurde, muß man Faktoren vermuten, welche die reaktiven Vorgänge hemmen. Es liegt nahe, sie im Hydrocortison zu sehen, das dem Medikament zugesetzt ist. Erst nach dessen Resorption kommen die Fremdkörperreaktionen in Gang. Aus unseren Befunden läßt sich schließen, daß dies nach 4-6 Wochen der Fall ist. Ein Indikator scheint das Auftreten von eosinophilen Leukocyten zu sein. 14 Tage nach der Applikation (Fall 8) wurden keine oder nur ganz vereinzelt Eosinophile gesehen. Nach 4-6 Wochen waren diese dagegen deutlich vermehrt (Fälle 9,10). Allerdings darf die Eosinophilie nicht überschätzt werden, da sie bei chronischen Sinustiden öfter bei allergischen jedoch stets das histologische Bild mitbestimmt.

Die Therapie mit Terracortril-Gel zeitigt also nicht nur erfreuliche Auswirkungen: Obwohl die Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut verringert ist, ist es bei einigen Patienten zu anfänglicher Besserung der Beschwerden gekommen (Fälle 3,2,4,7 und 11). Im Fall 5 war die Therapie offenbar von Beginn an erfolglos. In einigen Fällen (4 und 7) traten nach einer Pause von 2-3 Monaten Verschlechterungen des Zustandes auf, die vermutlich nicht mehr auf die Grundkrankheit allein sondern auf die inzwischen entstandenen Fremdkörpergranulome zurückzuführen sind.

Schwierig ist die Beantwortung der Frage welcher Faktor des Terracortril-Gels die beschriebenen Veränderungen hervorrufen könnte. Hydrocortison scheidet gerade wegen der Hemmung der mesenchymalen Reaktion aus. Außerdem wird es mit Erfolg bei Schleimhauthyperplasien und Polypen der Nasenschleimhaut angewendet (30). Terramycin und Polymyxin B kommen ebenfalls nicht in Frage, schon wegen ihrer guten Verträglichkeit bei intramuskulären Injektionen. Terramycin kann allerdings in einigen Zubereitungen eine saure Reaktion verursachen, wobei es durch Änderung des physiologischen Schleimhaut-Milieus zumindest zu einer verringerten Resorption kommen kann.

Somit muß als Ursache ein Bestandteil des Gels in Betracht gezogen werden. GOYERT (23) gibt Methylzellulose zusammen mit Agar-Agar als Gel-Grundlagen an. Die genaue Zusammensetzung konnten wir nicht in Erfahrung bringen. Es ließ sich lediglich nachweisen, daß sich Agar-Agar- sowie Terracortril-Gel-Ausstriche färbetisch identisch verhielten. Stützt man sich auf die von GOYERT (23) gemachten Angaben über die Gel-Zusammensetzung, so kann viscose Methylzellulose mit weniger stark abgebauten Zellolosemolekülen eine Fremdkörperreaktion hervorrufen, da ihre stabile Grundeinheit - Cellobiose - kaum durch Enzyme angegriffen wird. Auch Agar könnte als kompliziertes Polysaccharid entsprechende Gewebsreaktionen verursachen, zumal handelsübliche Agar-Präparate zum Teil aus Florideenstärken, stärkeähnlichen Assimilat- und Depotstoffen zahlreicher Rotalgen, bestehen.

Somit ergeben sich nachstehende Schlußfolgerungen:

1. Terracortril-Gel ist in der Lage Fremdkörpergranulome in der Kieferhöhlenschleimhaut hervorzurufen.

2. Die Granulome entstehen in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit zwischen erster Instillation und Operationstermin sowie von der Häufigkeit der Behandlungen.
3. Ursächlich ist das direkte Einspritzen des Medikaments in die verdickte Schleimhaut chronischer Sinusitiden, als auslösende Faktoren werden Gel-Bestandteile vermutet. Bei regelrechter Instillation und intakter Schleimhaut werden lediglich die Wirkstoffe resorbiert und das Gel als Medikamententräger durch Cilienbewegungen oder durch die vom Hersteller empfohlenen Spülungen eliminiert.
4. Der Terracortril-Therapieerfolg ist bei chronischen Sinusitiden trotz anfänglicher Besserung in einigen Fällen infolge verminderter Resorptions- und Eliminationsfähigkeit der Schleimhaut nicht nur fraglich, sondern es muß wegen der Gefahr der Instillation in die Schleimhaut mit den oben beschriebenen Folgen gerechnet werden. Diese sind letztlich nur durch eine Radikaloperation zu beseitigen.

D Zusammenfassung

Nach einer kurzen allgemeinen Darstellung über Fremdkörperreaktionen werden die histologischen Untersuchungsergebnisse bei 11 Fällen mit chronischer Sinusitis maxillaris beschrieben. Bei 7 Patienten wurden Fremdkörpergranulome nachgewiesen. Außer einem Fall, bei welchem die klinischen Angaben nicht vollständig eruiert werden konnten, gingen allen übrigen der Radikaloperation Terracortril-Gel-Instillationen voraus. Die Plombenreste wurden in Form körniger, teils netziger, eosinophiler Massen gefunden. Sie lagen innerhalb der Granulome teilweise auch frei in der Kieferhöhle vor.

Die Granulome entstanden in der Mehrzahl nach mindestens 4-6 Wochen, in 2 Fällen bereits nach einmaliger Applikation, meist jedoch nach häufigeren Behandlungen.

Als Ursache wird das direkte Einspritzen des Terracortril-Gels in die Kieferhöhlenschleimhaut angesehen.

Methylzellulose und Agar-Agar als Gel-Bestandteile werden als auslösende Faktoren diskutiert.

- 1 COHNHEIM, J. und B. FRÄNKEL Virchow Arch. (1869)
- 2 GEDIGK, P. und E. BONTKE Virchows Arch.path.Anat. 330
(1957), 538.
- 3 SANDRITTER, W. und J. SCHORN in "Histopathologie" Schattauer
Verlag, Stuttgart 1965, S.149.
- 4 LETTERER, E. "Allgemeine Pathologie" Thieme
Verlag, Stuttgart 1959, S.522.
- 5 WURM, E. Beitr.path.Anat.116 (1956), 149.
- 6 ERNST, P. in "Die Pathologie der Zelle" aus
Handbuch der Allg.Path. (Krehl-Mar-
chand) III/1 (1915)
- 7 HAMPERL, H. "Lehrbuch der allgem.Path. u. path.
Anat." Springer Verlag, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1960, 196.
- 8 RÖSSLE, R. Ärztliche Wochenschrift 5 (1950),
233.
- 9 LÜCHTRATH, H. und B. DIETRICH Der Chirurg 8 (1967), 360.
- 10 HASLHOFER, L. und A. RICCABONA M'schr.Ohrenhlk.-Laryng.-Rhinol.97
(1963), 145.
- 11 KRÄMER, D. und H. KUNZE Therap.Woche 12 (1968), 503.
- 12 KAPPL, W. Österr.Z'schr.Stomat.58 (1961), 23.
- 13 NAUMANN, H. Fortschr.Hals-Nas.-Ohrenhlk. 5
(1959), 107.
- 14 MUTSCHELKNAUSS, R. Z'schr.Laryng.-Rhinol.-Otol. 43
(1964), 669.
- 15 LORBER, C.G. Stoma 20 (1967), 110.
- 16 SCHLUND, A. DDZ 2 (1968), 82.
- 17 BRENNINGER, H. und F. SPRENGER HNO-Wegweiser (Berlin) 9 (1961),
225.
- 18 KUMPERMOND, A. M'schr.Ohrenhlk.-Laryng.-Rhinol.
(Österreich) 98 (1964), 120.
- 19 MULLER, A. Pract.oto-rhinol.-Laryng. (Basel)
10 (1948), 566.
- 20 MATZKER, J., Ärztl.Praxis XV/48 (1963), 2665.
- 21 HERING, H. J.Zahnärztl.Rd'schr. 62 (1953),
428.

- | | | |
|----|---------------------------|---|
| 22 | SCHÜLE, H. | Dtsch.Zahn-Mund und Kieferhkk.
20 (1954), 209. |
| 23 | GOYERT, K. | Therap.Gegenw. 103 (1964), 1442. |
| 24 | GOLTERMANN, H. | Therap.W. 23 (1968), 973. |
| 25 | WIDMANN, V. | Therap.Gegenw. 105 (1966), 1036. |
| 26 | BORIK, O. | Z.Laryng.-Rhinol. 44 (1965), 389. |
| 27 | WEISS, W. | Therap.W. 16 (1966), 56. |
| 28 | MUTSCHELKNAUSS, R. | Dtsch.zahnärztl.Z'schr. 18 (1963),
1047. |
| 29 | TIMM, O., und G.L. HORNEY | Arch.Ohr.-Nas.-Kehlkopfhkk. 173
(1958), 182. |
| 30 | MATZKER, J. | Ärztl.Praxis XIII/52 (1961), 2690. |

LEBENS LAUF

Am 3. Januar 1942 wurde ich als Sohn des Pfarrers Hans-Günther Krüger und seiner Ehefrau Ursula Krüger, geb. Vetter, in Schlagenthin in Pommern geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1948 - 1956 zunächst in Ruhland, anschließend in Quedlinburg, da meine Mutter nach dem Kriegstode meines Vaters den Augenarzt Dr. med. Otto Ringelhan geheiratet hatte, der sich hier in freier Praxis niederließ. In Quedlinburg legte ich nach vierjährigem Oberschul-Besuch 1960 das Abitur ab. Nach einem sogenannten praktischen Jahr bei der Deutschen Reichsbahn in Dresden begann ich im Herbst 1961 mit dem Studium der Human-Medizin an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität in Ost-Berlin. Im Juli 1962 bestand ich das Vorphysikum sowie im Februar 1964 das Physikum.

Da die Beendigung meines Staatsexamens aus politischen Gründen infrage gestellt war, flüchtete ich zusammen mit meiner Frau Hedwig Krüger, geb. Boldt, im Juli 1967 in die Bundesrepublik. Zu diesem Zeitpunkt stand ich nach ordnungsgemäß verlaufenem Studium mitten in der ärztlichen Prüfung. Dieselbe beendete ich dann am 10. Januar 1968 an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Im Rahmen meiner Ausbildung als Medizinalassistent war ich von Februar bis November 1968 am Pathologischen Institut Koblenz bei Herrn Professor Dr. med. Lüchtrath tätig. Unter seiner Anleitung fertigte ich in dieser Zeit die vorliegende Arbeit zur Erlangung des Doktorgrades an.

Zur Zeit absolviere ich meine gynäkologisch-geburtshilfliche Pflichtzeit als Medizinalassistent am Stadtkrankenhaus Neuwied, Chefarzt Dr. med. Haude.



